

A keresztkötött fibrindegradációs termékek (D-dimer) prognosztikai jelentősége az onkológiában

DEME DÁNIEL¹, TELEKES ANDRÁS^{1,2}

¹Szent Lázár Megyei Kórház, Onkológiai Osztály, Salgótarján, ²Semmelweis Egyetem, Geriátriai Tanszéki Csoport, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Deme Dániel, Szent Lázár Megyei Kórház, Onkológiai Osztály, Salgótarján, Füleki út 54. Tel.: 20/551-2351, e-mail: danieldeme_md@yahoo.com

Közlésre érkezett:

2017. augusztus 28.

Elfogadva:

2017. szeptember 6.

A keresztkötött fibrindegradációs termékek (D-dimer) alapvetően kétféle módon képződnek: egyrészt a véralvadási, másrészt a fibrinolitikus kaszkád során. Az első esetben a plazmin a szolubilis keresztkötött fibrint, míg a második esetben a nem szolubilis keresztkötött fibrint hasítja. Rosszindulatú daganatos páciensek esetében számos tényező befolyásolja a D-dimer-meghatározás klinikai értékelését. Először is a D-dimer-szint emelkedett lehet rosszindulatú daganatos páciensekben trombózis nélkül is, mely a daganatsejtek által termelt prokoaguláns faktorokkal magyarázható. Másodsor egyetlen, vénás tromboembólia diagnosztizálására használt algoritmust sem validáltak rosszindulatú daganatos betegekben. Továbbá, a rosszindulatú daganatos páciensekben a D-dimer-vizsgálat trombózis vagy tromboembólia fennállására vonatkozó negatív prediktív értéke alacsonyabb, mint azoknál, akik nem szenvednek rosszindulatú daganatban. A rosszindulatú daganatos betegek azon eseteiben, ahol vénás tromboembólia nem igazolható, az emelkedett D-dimer-szint rövidebb túléléssel korrelál. Az irodalmi adatok alapján a szerzők összefoglalják a rosszindulatú daganatos betegeknél mért kiindulási D-dimer-szint és a prognózis közötti összefüggést bemutató fontosabb vizsgálatokat. *Magy Onkol* 61:319–326, 2017

Kulcsszavak: D-dimer, rosszindulatú daganat, prognózis

Cross-linked fibrin degradation products (D-dimer) are formed in two ways: on the one hand through coagulation cascade and on the other hand through fibrinolytic cascade. In the former case, plasmin cleaves the soluble cross-linked fibrin, and in the latter it cleaves the non-soluble cross-linked fibrin. In patients with malignant diseases, several factors influence the clinical evaluation of the result of D-dimer assay. First, D-dimer level can be elevated in cancer patients without thrombosis, which can be explained by procoagulant factors produced by malignant cells. Second, none of the algorithms used for diagnosing venous thromboembolism have been validated on patients with malignant diseases. Furthermore, the negative predictive value of D-dimer on thrombosis or thromboembolism is lower in cancer patients comparing to those who are not suffering from malignant disease. In patients with malignant disease, where venous thrombosis has not been proven, higher D-dimer level correlates with shorter survival. Based on the available data of the literature, the authors summarize some important studies which revealed the relationship between baseline D-dimer level and prognosis in cancer patients.

*Deme D, Telekes A. Prognostic importance of cross-linked fibrin degradation products (D-dimer) in oncology. *Magy Onkol* 61:319–326, 2017*

Keywords: D-dimer, malignancy, prognosis

Rövidítések:

aPTT: aktivált parciális tromboplasztinidő, **AUC:** area under the curve, **CI:** konfidenciaintervallum, **CRC:** vastag- és végbélrák, **CSS:** daganatspecifikus túlélés, **DFS:** betegségmentes túlélés, **DIC:** disszeminált intravaszkuláris koagulopátia, **D-DIMER:** keresztkötött fibrindegredációs termékek, **DVT:** mélyvénás trombózis, **ELISA:** enzimhez kötött immunszorbens meghatározás, **FDPs:** fibrindegredációs termékek, **FXIIIa:** aktivált XIII-as faktor, **HR:** hazard ratio, **IL:** interleukin, **INR:** nemzetközileg normalizált arány, **IQR:** interkvartilis (a medián érték két oldalán 25-25%-os) tartomány, **MAB:** monoklonális antitest, **NSCLC:** nem kisesejtű tüdőrák, **OS:** teljes túlélés, **PE:** tüdőembólia, **PFS:** progressziómentes túlélés, **RCC:** világosesejtű veserák, **ROC-GÖRBE:** receiver operating characteristics – a valódi pozitív arányt az álpozitív arány függvényében ábrázoló görbe, **SCLC:** kisesejtű tüdőrák, **SD:** standard deviáció, **TGF:** transzformáló növekedési faktor, **VEGF:** vaszkuláris endoteliális növekedési faktor, **VTE:** vénás tromboembólia

BEVEZETÉS

A véralvadás folyamatát (hemosztázis) két, egymással összefüggő rendszer alkotja és szabályozza: a véralvadási és a fibrinolitikus kaskád. A keresztkötött fibrindegredációs termékek (D-dimer) alapvetően kétféle módon képződhetnek. Egyrészt a fibrindegredációs termékekből (FDPs), melyek a véralvadási kaskád során létrejött szolubilis keresztkötött fibrin plazmin általi lebontásából származnak. Másrészt amikor a plazmin a fibrinolitikus kaskád során lebontja a nem szolubilis keresztkötött fibrint (fibrinhálót).

A véralvadási kaskád során a szerinproteáz-aktivitással rendelkező trombin hasítja a fibrinogént (1). A fibrinogén egy szolubilis plazma-glikoprotein és akutfázis-fehérje, melynek plazmaszintje sérülés és az azt kísérő citokinfelszabadulás hatására emelkedik meg. A fibrinogén krisztallográfias szerkezetének megismerésével derült fény arra, hogy a molekula egy centrális E és ehhez szimmetrikusan kapcsolódó két D régióból áll. A fibrinogén gének (FGA, FGB, FGG) átírása főképpen az interleukin-6 (IL-6) és a glükokortikoidok hatására fokozódik. A fibrinogén gének transzkripciójának negatív szabályozói közül ismertek az IL-4, IL-10, IL-13 és a transzformáló növekedési faktor béta (TGF- β). A TGF- β antagonizálja a fibrinogén hírvívő ribonukleinsav (mRNS) késői, IL-6 általi indukcióját is. A legtöbb fibrinogén a májban képződik állandó arányban (kb. 1,7–5 g naponta), így nagy tartalék kapacitást hozva létre. A keringő fibrinogén félféletideje 3–5 nap (2). A trombinaktivitás eredményeként fibrinmonomerek képződnek, melyek egymáshoz kötődve polimereket hoznak létre. A trombin aktiválja a XIII-as faktort (FXIIIa), mely katalizálja a polimerizált fibrinben a D és E régiók közötti kovalens kötések kialakulását (1). Az akutfázis-reakció során felszabaduló citokinek [pl. IL-6, IL-1, tumornekrozis faktor alfa (TNF- α)] hatására a fibrinogénemelkedés mellett más, a véralvadásban szerepet játszó fehérjék (pl. VIII-as faktor, protrombin, von Willebrand-faktor) és a fibrinolízisért

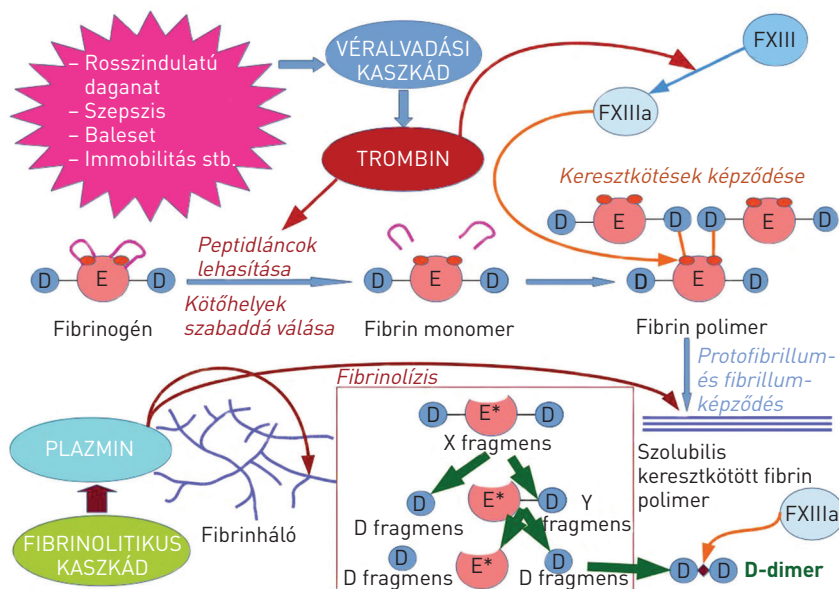
felelős plazmin előalakjának, a plazminogénnek szintézise is fokozódik (3).

A fibrinolitikus kaskád során a plazmin alakítja át a fibrinogént X fragmenssé, mely aszimmetrikusan hasad D fragmensre és Y fragmensre. Az Y fragmens egy másik D fragmensre és egy E fragmensre hasad. Az FXIIIa köti össze kovalensen a két D fragmenst, létrehozva a D-dimert (2). A D-dimer képződését az 1. ábra foglalja össze.

A modern kereskedelmi D-dimer-meghatározások során monoklonális antitesteket (MAB) alkalmaznak azért, hogy észleljék azt az epitópot, mely jelen van az FXIIIa-val keresztkötött fibrin D fragmens doménen, azonban nincs jelen a fibrinogénlebontási termékekben, vagy a nem keresztkötött FDPs-ben. Minden egyes MAB-nek saját specificitása van. Az enzimhez kötött immunszorbens meghatározást (ELISA) és a latex turbidimetriás eljárást befogadta az egyesült államokbeli Élelmezési és Gyógyszer Ügynökség (FDA) a vénás tromboembólia (VTE) kizárása céljából. A klinikai gyakorlatban a D-dimer-meghatározást a VTE kizárására és disszeminált intravaszkuláris koagulopátiában (DIC) az alvadás aktivációjának monitorozására validálták (1).

A VTE és a tüdőembólia (PE) kizárására a nemzetközi irányelvek a ≤ 500 mcg/l D-dimer határértéket jelölik meg, melynek magas szenzitivitása alkalmas arra, hogy kizárja a szignifikáns VTE-t. Egy eset-kontroll (626 páciens és 361 kontroll) vizsgálat alapján a >500 mcg/l és a >230 mcg/l D-dimer-szintek esetén az első vénás trombózis kialakulásának kockázata 3,4 [95%-os konfidenciaintervallum (CI) 2,5–4,8] és 2,7 [95%-os CI 2,0–3,8] volt (4). Azonban még igen magas D-dimer-érték esetén is (>5000 mcg/l), egy retrospektív vizsgálat adatai szerint (n=581) a pácienseknek csak 29%-ában találtak rosszindulatú daganatot. A többi betegnél 32%-ban PE, 24%-ban szepszis (aktiválódott véralvadási kaskád) és 24%-ban baleset vagy műtét (mikrosérülés okozta fokozott véralvadás) magyarázta a D-dimer-emelkedést. Az eseteknek mindössze 13%-ában találtak mélyvénás trombózist (DVT). A szepszisben és a rosszindulatú daganatban szenvedő páciensek 5,2%-ában diagnosztizálták a DIC fennállását. A DIC-et igazolta az alacsonyabb trombocitaszám (<150 G/l) és a megnyúlt alvadási idő [$>1,2$ nemzetközileg normalizált arány (INR), vagy az aktivált parciális tromboplasztinidő (aPTT) >40 s] (5). Egy másik felmérés szerint (n=1117) a rosszindulatú daganatos betegek 7%-ában fordul elő DIC.

A DIC-nek két típusát különböztetjük el. Az akut DIC-et mérsékelt vagy súlyos klinikai manifesztáció (bőrjelenségek, vérzés, veseelégtelenség), ritkán idegrendszeri tünetek és markáns laboratóriumi eltérések [trombocitopénia, D-dimer-pozitivitás, megnyúlt INR és aPTT, csökkent fibrinogénszint, emelkedett retikulocitaszám, súlyos mikroangiopátiás hemolitikus anémia, emelkedett tejsav-dehidrogenáz (LDH)] jellemzik. Ezzel szemben a krónikus DIC csak az előbb felsorolt értékek mérsékelt eltéréseivel társul. A krónikus DIC leggyakrabban áttétes hasnyálmirigy-, gyomor- és prosztatarákos betegeknél fordul elő. E daganatok által termelt prokoaguláns faktorok



1. ÁBRA. A D-dimer-képződés folyamatának sematikus ábrázolása. A plazmin bontja a szolubilis keresztkötött fibrint, és a nem szolubilis fibrint (fibrinhálót) is. A folyamat során a fibrinogénből az A-alfa lánc C-terminális régiójának 2/3 része és a B-béta lánc rövid N-terminális szegmentuma hasad le, így jön létre az X fragmens, mely még mind a három régiót (D-E*-D) tartalmazza. Az ábrán E* jelöléssel különböztettük meg a folyamat során módosult fehérjét. Egy D fragmens lehasadásával jön létre az Y fragmens (E*-D), mely E* és D fragmensekre válik szét. A szabadvá vált D fragmenseket az FXIIIa kovalensen köti össze, létrehozva a D-dimert

aktiválják a véralvadási kaskád, beindítva a krónikus DIC-et, melynek súlyosbodása akut DIC-hez vezet. Egy esetismertetés szerint az akut DIC tüneteinek hátterében metasztázisú prosztatarák állt, és a páciens állapotának stabilizálása egy hónapos kórházi kezelést igényelt. Ezt követően kerülhetett sor a daganatellenes terápia beállítására (6). Rosszindulatú daganatos betegek azon eseteiben, ahol VTE nem igazolható, az emelkedett D-dimer-szint rövidebb túléléssel korrelál. Egy vizsgálatban (n=40) a >8000 mcg/l D-dimer-szint esetén a páciensek 27,5%-ában rosszindulatú daganat igazolódott. Egy másik vizsgálat alapján (n=218) azon VTE-s páciensek esetében, akiknél a D-dimer >4000 mcg/l volt, a rosszindulatú daganatos betegség kialakulása kétszer magasabb volt azokhoz képest, akiknél ≤4000 mcg/l értéket mértek (3).

Rosszindulatú daganatos betegek esetében számos tényező befolyásolja a D-dimer-meghatározás klinikai értékelését. Először is a D-dimer emelkedett lehet rosszindulatú daganatos páciensekben trombózis nélkül is. Másodszor egyetlen, VTE diagnosztizálására használt algoritmust sem validáltak rosszindulatú daganatos betegekben. Továbbá a rosszindulatú daganatos páciensekben a D-dimer-vizsgálat trombózis vagy tromboembólia fennállására vonatkozó negatív prediktív értéke alacsonyabb, mint azoknál, akik nem szenvednek rosszindulatú daganatban, jelezve, hogy

az előbbi betegeknél magasabb a DVT prevalenciája. Ez azt jelenti, hogy a normális D-dimer-érték kevesebb mint 95%-os valószínűséggel zárja ki a VTE fennállását malignus daganatos betegség esetén. Egy vizsgálat szerint (n=2696) a normális D-dimer-vizsgálati eredménnyel rendelkező rosszindulatú daganatos páciensek 7,8%-ában egyidejűleg akut DVT is igazolódott, míg azoknál, akiknél rosszindulatú daganatot nem diagnosztizáltak, 3,5%-ban találtak heveny DVT-t. A rosszindulatú daganatos betegek 88–94%-ában (n=1721) szükség volt a D-dimer-meghatározáson túl képalkotó vizsgálatokra is, mivel a DVT-t ki kellett zárni a D-dimer-pozitivitás miatt ebben a populációban. Az ELISA módszerrel meghatározott D-dimer-szint alkalmas lehet rosszindulatú daganatos páciensekben a tüdőembólia (PE) kizárására, azonban ehhez az 500 és 900 mcg/l közötti határértékek használatát javasolták. Egy onkológiai betegek körében végzett prospektív vizsgálat szerint (n=201) a D-dimer-szintnek magas negatív prediktív értéke és magas szenzitivitása van a PE diagnosztikában (1). Az alábbiakban összefoglalunk néhány fontosabb vizsgálatot, melyek a D-dimer és a rosszindulatú daganatos betegségek prognózisa közötti összefüggést tárták fel. A vizsgálatok egy részében magas D-dimer-küszöbértékeket határoztak meg, melyeknek a szenzitivitását és specifitását a rendelkezésre álló adatok alapján közöljük.

A D-DIMER PROGNOSZTIKAI SZEREPE A ROSSZINDULATÚ DAGANATOKBAN STÁDIUMTÓL FÜGGETLENÜL (1. táblázat)

Szolid daganatos betegekben (n=79) magasabb D-dimer-értékeket mértek a stádium emelkedésének függvényében. Az D-dimer-szint átlaga 640 mcg/l, 851 mcg/l, 1376 mcg/l és 1586 mcg/l volt az I–IV. stádiumokban (p=0,001) [7]. Egy másik vizsgálatban (n=1178) a D-dimer-emelkedés alapján négy csoportot különítettek el: 30–340 mcg/l, >340–710 mcg/l, >710–1330 mcg/l, >1330–4510 mcg/l. A D-dimer-emelkedés inverz módon korrelált az 1 éves túléléssel az egyes csoportokban: 88%, 82%, 66%, 53%, és a 2 éves túlélés is ennek megfelelően változott: 78%, 66%, 50% és 30% (p<0,001) [8].

Tüdőrákban (n=343) egyváltozós analízis alapján a megnövelt protrombinérték (>90%), az emelkedett D-dimer (≥500 mcg/l), fibrinogén (≥4470 mg/l) értékek és trombocitaszám (>289 G/l) rossz prognózissal függött össze. Az emelkedett D-dimer-érték rövidebb túléléssel társult [7 vs. 10 hónap (95%-os CI 6–9 és 8–12 hónap), p<0,003]. A többváltozós analízis nem erősítette meg az alvadási faktorok, így a D-dimer

prognosztikai jelentőségét sem. Ennek egy magyarázata az lehet, hogy jelentősebb mértékben befolyásolta a prognózist a betegség stádiuma és az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) státusz, melyek a túlélés független kockázati tényezőinek bizonyultak [relatív kockázat (RR) 1,309 és 1,4012] [9]. Egy másik vizsgálatban (n=65) a magasabb D-dimer-érték (≥375 mcg/l) esetén rövidebb a teljes túlélés a normális tartományban lévő értékeket mutató páciensekhez képest (179 nap, 95% CI 28–289 nap vs. 426 nap, 95% CI 275–576 nap, p<0,05). Az D-dimer-szint átlaga 406,8±70,8 mcg/l vs. 216,3±25,8 mcg/l volt a két csoportban (p<0,05) [10]. SCLC-ben (n=393) a kiindulási emelkedett D-dimer-érték (>500 mcg/l) jelentősen rövidebb progressziómentes és teljes túléléssel társult azon páciensekhez képest, akiknél ≤500 mcg/l értékeket mértek [6,2 vs. 9,6 hónap, p<0,001 és 15,7 vs. 24,4 hónap, p<0,001] [11].

Gyomorrákban (n=247) az ROC-görbe alapján a D-dimer ≥1465 mcg/l [area under the curve (AUC) 0,833, 95%-os CI 0,780–0,885] esetén a medián túlélés 22,92 hónap (95%-os CI 17,46–28,38) vs. 48,02 (95%-os CI 43,78–52,22) hónap volt az alacsonyabb értéket mutató csoporthoz képest (p<0,001).

1. TÁBLÁZAT. A D-dimer prognosztikai szerepét feltáró fontosabb vizsgálatok rosszindulatú daganatokban stádiumtól függetlenül

Daganat	Vizsgálat típusa	n	Végpont	D-dimer prognosztikai határértékének típusa	D-dimer prognosztikai határértéke(i) (mcg/l)	p-érték	Szerző
Szolid daganat	prospektív	1178	1 éves túlélés, 2 éves túlélés	tartomány	30–340 340–710 710–1330 1330–4510*	<0,001	Ay 2012 [8]
Tüdőrák	prospektív	343	OS	standard**	≥500	<0,003	Ferrigno 2001 [9]
Tüdőrák	prospektív	65	OS	referencia***	≥375	<0,05	Ursavaş 2010 [10]
SCLC	retrospektív	393	PFS, OS	standard**	≥500	<0,001	Chen 2016 [11]
Gyomorrák	prospektív	247	OS	ROC-görbe alapján	≥1465	<0,001	Liu 2014 [12]
CRC	prospektív	51	OS	referencia***	<375	0,021	Kilic 2008 [13]
CRC	prospektív	93	OS	IQR felső negyedének alsó határa	≥850	0,004	Oya 2001 [14]
Hasnyálmirigyrák	retrospektív	139	1 éves túlélés	átlag	<598,57	<0,001	Sun 2015 [15]
Petefészekrák	prospektív	134	5 éves túlélés	egyváltozós elemzés alapján	≥2000	0,041	Sakurai 2015 [16]
Méhnyakrák	prospektív	126	PFS OS	referencia***	<1000	0,002 0,003	Nakamura 2016 [17]
Méhnyakrák	prospektív	296	5 éves túlélés	standard**	<500	<0,043	Luo 2015 [18]
RCC	prospektív	128	DFS CSS OS	ROC-görbe alapján	>760	0,04 0,043 0,001	Erdem 2014 [19]

A vizsgálatokban meghatározott prognosztikai határértékek felett rosszabb, a határértékek alatt jobb prognózis várható.

*A teljes vizsgálati populációra vonatkozó D-dimer-megoszlás alapján elkülönített négy értéktartomány, **a VTE és a PE kizárására használt érték (<500 mcg/l), ***a D-dimer meghatározására használt diagnosztikus teszt referenciaértéke

2. TÁBLÁZAT. A D-dimer prognosztikai szerepét feltáró fontosabb vizsgálatok korai stádiumú rosszindulatú daganatokban

Daganat	Vizsgálat típusa	n	Végpont	D-dimer prognosztikai határértéke (mcg/l)	p-érték	Szerző
Emlőrák	prospektív	448	DFS OS	>232	0,034 <0,001	Kacan 2016 [21]
NSCLC	retrospektív	247	5 éves OS	>500, >860	<0,001	Fukumoto 2015 [22]
Nyelőcsőrák	retrospektív	337	5 éves CSS	≤500	<0,001	Feng 2016 [23]
Muszkuloszkeletális szarkóma	retrospektív	85	OS	≥800	0,0004	Morii 2011 [24]

A vizsgálatokban meghatározott prognosztikai határértékek felett rosszabb, a határértékek alatt jobb prognózis várható

A ≥ 1465 mcg/l D-dimer-szint szenzitivitása 78% és specificitása 83,76% volt [12].

Vastag- és végbélrákban (CRC) (n=51) a reszekció előtt mért alacsony D-dimer (<375 mcg/l) esetén a túlélés jelentősen hosszabb volt (p=0,021) [13]. Egy másik vizsgálatban (n=93) műtét előtt az interkvartilis (IQR) tartomány felső negyedében mért D-dimer (≥ 850 mcg/l) esetén jelentősen rövidebb túlélést találtak (p=0,004). Továbbá más bélbetegségekhez képest, kivéve a gyulladásos bélbetegségeket, a CRC-s pácienseknél jelentős D-dimer-emelkedést észleltek, mely a nagyobb daganatmérettel, a bélfal-infiltráció mélységével, előrehaladott stádiummal és rövidebb teljes túléléssel korrelált. A többváltozós arányos kockázati modell alapján a preoperatív plazma-D-dimer a harmadik legerősebb prognosztikai faktornak bizonyult a pozitív nyirokcsomóstátusz és az emelkedett preoperatív karcinoembrionális antigén (CEA) szint után [14].

Hasnyálmirigyrákban (n=139) a medián D-dimer-érték 598,57 mcg/l volt. A mediánérték alatti D-dimer-szinttel rendelkező páciensek egyéves túlélési aránya jelentősen nagyobb volt (57,7% vs. 27,2%, p<0,001) [15].

St. II–IV epiteliális petefészekrákban (n=134) a kezelés előtti átlagos D-dimer-szint 5400 mcg/l volt. A ≥ 2000 mcg/l D-dimer-szint az egyváltozós elemzés alapján rövidebb 5 éves túléléssel társult (52,6% vs. 72,2%, p=0,039). A többváltozós elemzés alapján magasabb halálozási kockázatot hordoz az emelkedett D-dimer értéke [hazard ratio (HR) 2,11 (95%-os CI 1,02–4,78), p=0,041]. Kiegészítő elemzésként az ROC-görbe alapján meghatározott D-dimer-érték 2200 mcg/l (AUC 0,55) lett [16].

Méhnyakrákban (n=129) az alacsonyabb kiindulási D-dimer-érték (<1000 mcg/l) hosszabb progressziómentes és teljes túléléssel társult (p=0,002 és p=0,003) [17]. Egy másik vizsgálatban (n=296) az alacsonyabb D-dimer-szint (<500 mcg/l) jelentősen hosszabb 5 éves túléléssel korrelált mind a laphám-, mind a nem laphám karcinómában (p=0,001 és p<0,043) [18].

Világossejtes veserákban (RCC) (n=128) az ROC-görbe alapján a >760 mcg/l D-dimer-szint jelentősen rövidebb

teljes túléléssel társult (p=0,001). A D-dimer >760 mcg/l szenzitivitása 60,9% és specificitása 58,5% volt [19].

A D-DIMER PROGNOSZTIKAI SZEREPE KORAI STÁDIUMÚ ROSSZINDULATÚ DAGANATOKBAN (2. táblázat)

Egy retrospektív és prospektív összevont vizsgálatban (n=140) 95, reszekálható emlőrákos páciens adatait elemezve a D-dimer-emelkedés korrelált a stádiummal. Az átlagos D-dimer-szint 34,29 mcg/l, 103,42 mcg/l, 119,37 mcg/l és 152,13 mcg/l volt az I-IIA-IIB-IIIA stádiumokban [20]. Egy prospektív vizsgálatban St. I–III emlőrákos páciensek körében (n=448) meghatározták a kiindulási D-dimer-értékeket. Az átlagosan 50 hónapos (3–151 hónap) obszerváció alatt azon pácienseknél, akiknek a kiindulási D-dimer-értéke >232 mcg/l volt, nagyobb arányban alakult ki távoli áttét (24,47% vs. 17,37%) és rövidebb volt az 5 éves betegségmentes (71% vs. 81%, p=0,034) és a teljes túlélés (81% vs. 90%, p<0,001) [21].

Reszekálható NSCLC-ben (n=247) a műtét előtti D-dimer-emelkedés alapján két tartományt különítettek el. Amennyiben a pácienseknél a D-dimer 510–860 mcg/l között volt, az 5 éves túlélés 75,1% (95%-os CI 62,3–83,6) volt. Ha a kiindulási D-dimer-szint >860 mcg/l volt, az 5 éves túlélést 60,1%-nak (95%-os CI 46,8–71,1) találták [22].

Nyelőcsőrákban (n=337) az alacsonyabb kiindulási D-dimer-szint (≤500 mcg/l) esetén jelentősen nagyobb 5 éves daganatspecifikus túlélési arányt találtak (35,5% vs. 21,1%, p<0,001) [23].

Egy retrospektív vizsgálatban, muszkuloszkeletális szarkóma esetén (n=85) a kiinduláskor emelkedett D-dimer-szint (≥ 410 mcg/l) jelentős előrejelzője volt az áttétképződésnek (p=0,002), melynek szenzitivitása 83% és specificitása 57% volt. A rövidebb teljes túlélést előre jelezte az ROC-görbe alapján meghatározott kiindulási D-dimer ≥ 800 mcg/l értéke (p=0,0004), ennek szenzitivitása 80% és specificitása 75% volt. A vizsgálat alapján az emelkedett D-dimer-érték az áttétképződés és a rövidebb teljes túlélés független kockázati tényezőjének bizonyult [24].

A D-DIMER PROGNOSZTIKAI SZEREPE HELYILEG ELŐREHALADOTT VAGY ÁTTÉTES ROSSZINDULATÚ DAGANATOKBAN (3. táblázat)

Egy retrospektív vizsgálatban, terminális állapotú rosszindulatú daganatos pácienseknél ($n=81$) >250 mcg/l D-dimer-értékeket mértek az elhalálozás előtti 4 héten belül az esetek 69%-ában, míg a halál előtt 4–8 héten belül csak a páciensek 53%-ában emelkedett meg a D-dimer az előbbi érték fölé ($p<0,001$) [25].

Áttétes emlőrákban ($n=84$) emelkedett D-dimer- (>250 mcg/l) értéket az esetek 75%-ában mértek, az átlag [\pm standard deviáció (SD)] 2565 ± 3978 mcg/l volt. Az átlagot meghaladó D-dimer-értékek esetén jelentősen rövidebb volt a teljes túlélés ($p<0,05$) [26].

Áttétes nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC) ($n=1931$) a magas D-dimer-szint (>500 mcg/l) rövidebb progressziómentes (4,4 vs. 5 hónap) és teljes túléléssel (8,8 vs. 11,5 hónap) korrelált a normális tartományt mutató csoporthoz képest ($p<0,001$) [27]. Egy prospektív vizsgálatban, NSCLC-s és SCLC-s páciensek körében ($n=47$) a kemoterápiás kezelésre reagáló csoportban 73,7%-ban észleltek D-dimer-csökkenést, míg a progrediáló betegek 68,8%-ában emelkedett D-dimer-értékeket találtak. Remisszió után kialakult rekurrens betegségben a páciensek 92,3%-ában észleltek emelkedett D-dimer-értékeket (referenciaérték nem volt megadva). A szerzők további nagy esetszámú vizsgálatok elvégzését javasolták [28]. Helyileg előrehaladott NSCLC-ben ($n=82$) azon pácienseknél hosszabb progressziómentes túlélést találtak, akiknél a kiinduláskor emelkedett D-dimer-érték (>550 mcg/l) a kemoterápia hatására normalizálódott, azokhoz képest, akiknél emelkedett maradt (medián kb. 12 hónap vs. 6 hónap, $p=0,009$). A leghosszabb progressziómentes túlélést azoknál találták, akiknél a kiindulási D-dimer-érték normális volt ($p=0,021$). A D-dimer-emelkedés nem mutatott jelentős összefüggést a teljes túléléssel. Ennek az lehetett a magyarázata, hogy a páciensek többsége, akiknél progresszió jelentkezett az első vonalbeli kemoterápia alatt vagy után,

további kemoterápiában és/vagy célzott terápiában részesültek. A szerzők további prospektív vizsgálatok elvégzését javasolták a D-dimer előrejelző és prognosztikai értékének meghatározása céljából [29].

Áttétes gyomorrákban ($n=46$) az emelkedett (≥ 1500 mcg/l) D-dimer rövidebb teljes túléléssel társult (22 vs. 7,9 hónap, $p=0,019$). Az első kontroll alkalmával részleges remissziót vagy stabil betegséget mutató esetekben a D-dimer-csökkenés átlagosan 2110 mcg/l volt. Azonban progresszív betegség esetén az átlagos D-dimer-emelkedés 2460 mcg/l volt, mely nem érte el a szignifikáns szintet. Amennyiben az első kontroll alkalmával a D-dimer <1000 mcg/l volt, a teljes túlélés szignifikánsan hosszabbnak bizonyult (22 vs. 7 hónap, $p=0,009$). A többváltozós elemzés alapján az első kontroll során mért alacsonyabb (<1000 mcg/l) D-dimer-szint a teljes túlélés független prediktív faktorának bizonyult [30].

Egy retrospektív vizsgálatban, helyileg előrehaladott vagy kiújult és sebészileg inkurábilis CRC-ben ($n=42$) a kiinduláskor emelkedett D-dimer (>500 mcg/l) esetén rövidebb túlélést találtak ($p<0,0001$) [31].

Helyileg előrehaladott hasnyálmirigy-adenokarcinómában ($n=168$) az alacsonyabb D-dimer-szint (≤ 500 mcg/l) esetén a 2 éves teljes túlélési arány nagyobb volt (18,1% vs. 9,9%, $p<0,001$) [32].

MEGBESZÉLÉS ÉS KÖVETKEZTETÉS

A D-dimer-emelkedés tükrözi a véralvadási kaskád fokozott aktiválódását (hiperkoaguláció), melyet a prokoaguláns faktorok abszolút vagy relatív túlsúlya eredményez. Az előbbi esetben a daganatsejtek által termelt faktorok többlete [pl. szöveti faktor (TF), cancer procoagulant (CP), cancer-cell-derived blood coagulating activity 1 (CCA-1)] fokozza a véralvadást, míg az utóbbi esetben az antikoaguláns faktorok [pl. szöveti faktor útvonal gátló (TFPI), protein C rendszer, antitrombin] csökkent aktivitása folytán tolódik el az egyensúly a relatív prokoagulánsfaktor-többlet irányába. E folyamatokkal együtt a daganatsejtek által

3. TÁBLÁZAT. A D-dimer prognosztikai szerepét feltáró fontosabb vizsgálatok helyileg előrehaladott vagy áttétes rosszindulatú daganatokban

Daganat	Vizsgálat típusa	n	Végpont	D-dimer prognosztikai határértéke (mcg/l)	p-érték	Szerző
Áttétes emlőrák	prospektív	84	OS	>250	$<0,05$	Dirix 2002 [26]
Áttétes NSCLC	prospektív	1931	PFS, OS	>500	$<0,001$	Wang 2015 [27]
Helyileg előrehaladott NSCLC	prospektív	82	PFS	>550	0,021	Ge 2015 [29]
Áttétes gyomorrák	prospektív	45	OS	≥ 1500	0,019	Go 2015 [30]
Helyileg előrehaladott CRC	retrospektív	42	OS	>500	$<0,0001$	Yamamoto 2012 [31]
Helyileg előrehaladott hasnyálmirigyrák	retrospektív	168	2 éves túlélés	≤ 500	$<0,001$	Liu 2015 [32]

A vizsgálatokban meghatározott prognosztikai határértékek felett rosszabb, a határértékek alatt jobb prognózis várható

termelt vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) is fokozza a véralvadást. A VEGF hatására az erek átteresztő-képessége növekszik, mely által a daganatsejtek közvetlen környezetébe nagyobb mennyiségű véralvadási faktor kerül a vérplazmából [33]. Végeredményben a D-dimer-emelkedés a tumorsejtek proliferációját jelzi [34].

Ismert, hogy rosszindulatú daganatos páciensekben a háttérérték kétszeresét meghaladó D-dimer-emelkedés VTE gyanúját veti fel, azonban a D-dimer-emelkedés önmagában még nem indikációja az antikoaguláns kezelés megkezdésének. A klinikai vizsgálatokból rendelkezésre álló bizonyítékok alapján a rosszindulatú daganatos betegeknél alkalmazott antitrombotikus kezelés nem növeli meg a túlélést [34, 35]. A jelenleg érvényes nemzetközi [National Comprehensive Cancer Network [36], European Society of Medical Oncology [37]] és a hazai ajánlások [38] is a Khorana-pontrendszer [39, 40] javasolják a rosszindulatú daganatos páciensek kemoterápiás kezelésének megkezdése előtti VTE-kockázat felbecsülésére. A Khorana-pontrendszer három kockázati csoportot különböztet meg. A kemoterápia okozta VTE valószínűsége a magas, a közepes és az alacsony kockázati csoportokban a következőképpen oszlik meg sorrendben: 7,1–41%, 1,8–8,4% és 0,8–3%. A magas VTE-kockázattal rendelkező páciensek

esetében indokolt a tromboprofilaxis. A magas-közepes és a közepes-alacsony csoportokban észlelt valószínűségek közötti átfedések is azt mutatják, hogy további tényezők bevonása szükséges az egyes betegcsoportok pontosabb VTE-kockázatának felméréséhez. Egy vizsgálat során a Khorana-pontrendszer P-szelektin- ($\geq 53,1$ ng/ml) és a D-dimer- (≥ 1440 mcg/l) értékek (egyenként 1 pont) hozzáadásával egészítették ki, és meghatározták a tünetekkel járó vagy halálos VTE valószínűségeit a kockázati tényezők számának függvényében: ≥ 5 faktor, 3 faktor jelenlétében, és kockázati tényezők nélkül. A VTE valószínűségei a következők voltak sorrendben: 35%, 10,3% és 1%. Ez a módosított pontrendszer (ún. Vienna-score) azonban a mindennapi gyakorlatban még nem használható, mivel a P-szelektin meghatározása nem rutineljárás, és nincs elfogadott vizsgálati módszer annak klinikai alkalmazására sem [41].

Az irodalmi adatok alapján a kiindulási D-dimer-emelkedés rosszabb túléléssel korrelál a rosszindulatú daganatos páciensek esetében. Mivel a rosszindulatú daganatos betegek kezelése során észlelt D-dimer-csökkenés előre jelezheti a terápia hatékonyságát, ezért további prospektív vizsgálatok végzésére van szükség a D-dimer előrejelző értékének meghatározásához.

IRODALOM

- Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 113:2878–2887, 2009
- Weisel JW, Dempfle KE. Fibrinogen structure and function. In: Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Eds. Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, et al. Lippincott Williams & Wilkins, 6th edition, 2013, Chapter 16
- Jain S, Gautam V, Naseem S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J Pharm Bioallied Sci* 3:118–127, 2011
- van Hylckama Vlieg A, Baglin CA, Luddington R. The risk of a first and a recurrent venous thrombosis associated with an elevated D-dimer level and an elevated thrombin potential: results of the THE-VTE study. *J Thromb Haemost* 13:1642–1652, 2015
- Schutte T, Thijs A, Smulders YM. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness. *Neth J Med* 74:443–448, 2016
- Deme D, Ragán M, Kalmár K, et al. TTP-HUS klinikai képét utánzó és heveny veseelégtelenséggel szövődő krónikus DIC hátterében álló metasztatikus prosztatarák: patomechanizmus, differenciáldiagnózis és kezelés egy eset kapcsán. *Magy Onkol* 54:351–357, 2010
- Suega K, Bakta IM. Correlation between clinical stage of solid tumor and D dimer as a marker. *Acta Med Indones* 43:162–167, 2011
- Ay C, Dunkler D, Pirker R, et al. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients. *Haematologica* 97:1158–1164, 2012
- Ferrigno D, Buccheri G, Ricca I. Prognostic significance of blood coagulation tests in lung cancer. *Eur Respir J* 17:667–673, 2001
- Ursavaş A, Karadağ M, Uzaslan E, et al. Prognostic significance of plasma D-dimer levels in patients with lung cancer. *Eur J Gen Med* 7:155–160, 2010
- Chen Y, Yu H, Wu C, et al. Prognostic value of plasma D-dimer levels in patients with small-cell lung cancer. *Biomed Pharmacother* 81:210–217, 2016
- Liu L, Zhang X, Yan B, et al. Elevated plasma D-dimer levels correlate with long term survival of gastric cancer patients. *PLoS One* 9:e90547, 2014
- Kilic M, Yoldas O, Keskek M, et al. Prognostic value of plasma D-dimer levels in patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis* 10:238–241, 2008
- Oya M, Akiyama Y, Okuyama T, et al. High preoperative plasma D-dimer level is associated with advanced tumor stage and short survival af-

- ter curative resection in patients with colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 31:388–394, 2001
- Sun W, Ren H, Gao CT, et al. Clinical and prognostic significance of coagulation assays in pancreatic cancer patients with absence of venous thromboembolism. *Am J Clin Oncol* 38:550–556, 2015
- Sakurai M, Satoh T, Matsumoto K, et al. High pretreatment plasma D-dimer levels are associated with poor prognosis in patients with ovarian cancer independently of venous thromboembolism and tumor extension. *Int J Gynecol Cancer* 25:593–598, 2015
- Nakamura K, Nakayama K, Ishikawa M, et al. High pre-treatment plasma D-dimer level as a potential prognostic biomarker for cervical carcinoma. *Anticancer Res* 36:2933–2938, 2016
- Luo YL, Chi PD, Zheng X, et al. Preoperative D-dimers as an independent prognostic marker in cervical carcinoma. *Tumour Biol* 36:8903–8911, 2016
- Erdem S, Amasyali AS, Aytac O, et al. Increased preoperative levels of plasma fibrinogen and D dimer in patients with renal cell carcinoma is associated with poor survival and adverse tumor characteristics. *Urol Oncol* 32:1031–1040, 2014
- Blackwell K, Haroon Z, Broadwater G, et al. Plasma D-dimer levels in operable breast cancer patients correlate with clinical stage and axillary lymph node status. *J Clin Oncol* 18:600–608, 2000
- Kacan T, Yucel B, Bahar S. The prognostic value of high pretreatment plasma D-dimer levels in non-metastatic breast cancer patients with absence of venous thromboembolism. *Int J Hemat Onc* 26:136–144, 2016
- Fukumoto K, Taniguchi T, Usami N, et al. Preoperative plasma D-dimer level is an independent prognostic factor in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *Surg Today* 45:63–67, 2015
- Feng JF, Yang X, Chen S, et al. Prognostic value of plasma D-dimer in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma in China. *J Cancer* 7:1663–1667, 2016
- Morii T, Mochizuki K, Tajima T, et al. D-dimer levels as a prognostic factor for determining oncological outcomes in musculoskeletal sarcoma. *BMC Musculoskelet Disord* 12:250, 2011
- Zhang X, Liu Z, Zhang W, et al. A retrospective analysis of plasma D-dimer dynamic variation in terminal stage cancer patients: implications for disease progression. *Int J Clin Exp Med* 7:2395–2401, 2014

26. Dirix LY, Salgado R, Weytjens R, et al. Plasma fibrin D-dimer levels correlate with tumour volume, progression rate and survival in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 86:389–395, 2002
27. Wang Y, Wang Z. Predictive value of plasma D-dimer levels in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther* 8:805–808, 2015
28. Antoniou D, Pavlakou G, Stathopoulos GP, et al. Predictive value of D-dimer plasma levels in response and progressive disease in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 53:205–210, 2006
29. Ge LP, Li J, Bao QL, et al. Prognostic and predictive value of plasma D-dimer in advanced non-small cell lung cancer patients undergoing first-line chemotherapy. *Clin Transl Oncol* 17:57–64, 2015
30. Go SI, Lee MJ, Lee WS, et al. D-dimer can serve as a prognostic and predictive biomarker for metastatic gastric cancer treated by chemotherapy. *Medicine (Baltimore)* 94:e951, 2015
31. Yamamoto M, Yoshinaga K, Matsuyama A, et al. Plasma D-dimer level as a mortality predictor in patients with advanced or recurrent colorectal cancer. *Oncology* 83:10–15, 2012
32. Liu P, Zhu Y, Liu L. Elevated pretreatment plasma D-dimer levels and platelet counts predict poor prognosis in pancreatic adenocarcinoma. *Onco Targets Ther* 8:1335–1340, 2015
33. Gale AJ, Gordon SG. Update on tumor cell procoagulant factors. *Acta Haematol* 106:25–32, 2001
34. Cohen AT, Harrington R, Goldhaber SZ, et al. The design and rationale for the Acute Medically Ill Venous Thromboembolism Prevention with Extended Duration Betrixaban (APEX) study. *Am Heart J* 167:335–341, 2014
35. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Tomkowski W, et al. Guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism in non-surgically treated cancer patients. *Oncol Clin Pract* 12:67–91, 2016
36. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease Version 1.2016 NCCN.org
37. Mandalà M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 22(Suppl 6):vi85–vi92, 2011
38. Losonczy H, Nagy Á, Tar A. A kórházi és az ambuláns kemoterápiában részesülő onkológiai betegek vénásthromboembolia-profilaxisának aktuális kérdései. *Orv Hetil* 157:203–211, 2016
39. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 111:4902–4907, 2008
40. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 31:2189–2204, 2013
41. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 116:5377–5382, 2010